

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

1. at least one sort of anti-psoriasis activity gibberellins -- effective concentration or effective dose \*\*\*\* - the constituent for psoriasis treatment characterized by things.
2. Constituent for psoriasis treatment according to claim 1 whose concentration of at least one sort of gibberellins is  $1 \times 10^{-9}$  to ten to 6 g per 1g of all constituents.
3. It is the constituent for psoriasis treatment according to claim 1 or 2 of said gibberellins with which at least one sort of all exist in pollen suitably.
4. It is the constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 3 of said gibberellins with which at least one sort of all exist in rye wheat wheat pollen suitably.
5. At Least One of Said the Gibberellins (I) While Having Lactone Bridge Formation and Hydrogen of the 4th Place, Methyl, Hydroxymethyl, or Carboxy between the 4th Place and the 10th Place a request -- a 13 place-OH radical and/or a 3 place-OH radical -- having -- and/-- or -- it has (ii) 12 place hydrogen or a hydroxy group -- [ -- said gibberellins a request -- at least one hydroxy group -- suitable -- 12 place-OH or 13 place-OH, and/or at least one carboxy group -- the 6th place is suitably esterified or etherified in - carboxy. ] The constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 4.
6. at least one sort of said gibberellins -- GA20 or 3-beta-OHGA 20 -- it is -- a request -- at least one hydroxy group -- suitable -- 12 place-OH or 13 place-OH and/or at least one carboxy group, and the constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 5 that sets the 6th place to - carboxy suitably, and is esterified or etherified, respectively.
7. It is the constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 6 with which at least one sort of said gibberellins is suitably etherified or esterified through O-beta-association by the carbohydrate chosen from D-glucose, D-galactose, D-arabinose, and D-xylose.
8. Constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 7 blended with pollen extract gestalt of one gestalt of liquid forms where at least one sort of said gibberellins is obtained by extract by desiccation form or gibberellin fusibility solvent.
9. Constituent containing ethanol / water mixed liquor which said extracting solvent is aqueosity and contains \*\*\*\* 4 - 25 capacity % for psoriasis treatment according to claim 8.
10. For the metal ion density range, the constituent concerned is a constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 9 it is [ constituent ] 0-200mM, for example, 2-100mM, on the basis of all constituents suitably including mineral micronutrient (trace element).
11. The constituent for psoriasis treatment according to claim 10 which said metal ion is  $Zn^{2+}$  and are other permissible zinc compounds physiologically [ when a mineral nutrient inserts into a zinc chloride, a zinc sulfate, a zinc oxide, and/or the constituent concerned ].
12. The constituent for psoriasis treatment according to claim 1 to 11 whose constituent concerned is the gestalt of gel, a solution, or ointment.
13. the Homo sapiens who is suffering the constituent according to claim 1 to 12 from a psoriasis -- the human psoriasis characterized by applying to the scalp, and the approach for preventing a male sex hormone dependency psoriasis suitably.

14. It is a method according to claim 13 of applying the constituent concerned for a long period of time of 1 - 5 times per day, and several months, and interrupting the application concerned by the idle period for one week every four weeks suitably.

15. The approach according to claim 13 or 14 of applying 1 the 0.5-10m of the constituents concerned at the time of each application.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

Constituent for treatment of the spoiled hair growth A technical field, the background of invention, and technical problem that should be solved This invention relates to the treatment of spoiled hair growth (psilosis) like a mammalian androgen psilosis, and use of the constituent suitably applied for the treatment of male pattern hair loss including the constituent containing gibberellins, and Homo sapiens. Since the technical thought of this invention is applied to the treatment approach of a progressive psilosis which is produced repeatedly, it can treat this symptom. Moreover, the approach of this invention can delay the final symptom of a psilosis.

Hair can be classified into two types of the hair of the scalp, and the hair (for example, a supercilium, a jaw mustache, and thin pubes) of the other remaining body part. this invention -- mainly -- the scalp -- it is turned to the treatment of a psilosis.

The word a "psilosis" psilosis [ which is used in this specification ] Becoming means growth decline of hair of scalp, and includes a symptom which serves as appearance top HAGE to some extent. A psilosis can be divided into two groups with main diffusion mold (diffuse, diffuse) and spot mold (PATCHII, patchy). The type of the male most general psilosis is male pattern hair loss or an androgen psilosis (diffusion mold).

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-509975

(43) 公表日 平成8年(1996)10月22日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 7/06		8615-4 C	A 6 1 K 7/06	
35/78	ADA	7431-4 C	35/78	ADAU

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願平6-525319
(86) (22) 出願日	平成6年(1994)5月6日
(85) 翻訳文提出日	平成7年(1995)11月6日
(86) 国際出願番号	P C T / S E 9 4 / 0 0 4 2 3
(87) 国際公開番号	W O 9 4 / 2 6 2 4 0
(87) 国際公開日	平成6年(1994)11月24日
(31) 優先権主張番号	9 3 0 1 6 0 6 - 1
(32) 優先日	1993年5月7日
(33) 優先権主張国	スウェーデン (S E)

(71) 出願人	オーデン、パール・クリステル スウェーデン、エス-902 91テフテオ、 モトールボーツヴェーゲン38番
(72) 発明者	オーデン、パール・クリステル スウェーデン、エス-902 91テフテオ、 モトールボーツヴェーゲン38番
(74) 代理人	弁理士 青山 篠 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 損なわれた毛成長の処置用組成物

(57) 【要約】

有効濃度の少なくとも1種の抗脱毛症活性ジベレリン類を含むことを特徴とする、脱毛症処置用の組成物を提供する。また、当該組成物を使用する脱毛症の処置法および予防法を開示する。

【特許請求の範囲】

1. 少なくとも1種の抗脱毛症活性ジベレリン類を有効濃度または有効量含むことを特徴とする、脱毛症処置用の組成物。
2. 少なくとも1種のジベレリン類の濃度が、全組成物1 g当たり $1 \times 10^{-9}$  ~  $10^{-6}$  gである、請求項1記載の脱毛症処置用の組成物。
3. 前記ジベレリン類の少なくとも1種、好適には全部が花粉に存在する、請求項1または2記載の脱毛症処置用の組成物。
4. 前記ジベレリン類の少なくとも1種、好適には全部がライムギムギ花粉に存在する、請求項1～3のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。
5. 前記ジベレリン類の少なくとも1つが、
  - (i) 4位と10位の間のラクトン架橋および4位の水素、メチル、ヒドロキシメチルまたはカルボキシを有すると共に、所望により13位-OH基および/または3位-OH基を有し、そして/または
  - (ii) 12位の水素またはヒドロキシ基を有する〔前記ジベレリン類は、所望により、少なくとも1つのヒドロキシ基、好適には12位-OHまたは13位-OHおよび/または少なくとも1つのカルボキシ基、好適には6位-カルボキシにおいてエステル化またはエーテル化されている。〕、請求項1～4のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。
6. 前記ジベレリン類の少なくとも1種が、GA<sub>20</sub>または3-β-OHGA<sub>20</sub>であって、所望により少なくとも1つのヒドロキシ基、好適には12位-OHまたは13位-OHおよび/または少なくとも1つのカルボキシ基、好適には6位-カルボキシにおいて、それぞれエステル化またはエーテル化されている、請求項1～5のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。
7. 前記ジベレリン類の少なくとも1種が、好適には、D-グルコース、D-ガラクトース、D-アラビノースおよびD-キシロースから選択された炭水化物にO-β-結合を介しエーテル化またはエステル化されている、請求項1～6のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。
8. 前記ジベレリン類の少なくとも1種が、乾燥形またはジベレリン類可溶性

溶媒による抽出で得られる液体形のいずれかの形態の花粉抽出物形態で配合されている、請求項 1～7 のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。

9. 前記抽出溶媒が水性であって、水約 4～25 容量%を含むエタノール／水混合液を含有する、請求項 8 記載の脱毛症処置用の組成物。

10. 当該組成物がミネラル類微量栄養素（微量元素）を含み、好適にはその金属イオン濃度範囲が、全組成物を基準に、0～200mM、例えば 2～100mM である、請求項 1～9 のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。

11. 前記金属イオンが  $Zn^{2+}$  であって、ミネラル類栄養素が塩化亜鉛および／または硫酸亜鉛および／または酸化亜鉛および／または当該組成物中に挿入した場合に生理学的に許容可能な他の亜鉛化合物である、請求項 10 記載の脱毛症処置用の組成物。

12. 当該組成物がゲル、溶液または軟膏の形態である、請求項 1～11 のいずれかに記載の脱毛症処置用の組成物。

13. 請求項 1～12 のいずれかに記載の組成物を、脱毛症を患っているヒト頭皮に適用することを特徴とする、ヒトの脱毛症、好適には男性ホルモン依存性脱毛症を予防するための方法。

14. 当該組成物を 1 日当たり 1～5 回、数カ月の長期間適用し、好適には 4 週間ごとに 1 週間の休止期間によって当該適用を中断する、請求項 13 記載の方法。

15. 各々の適用時に、当該組成物 0.5～10ml を適用する、請求項 13 または 14 記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

### 損なわれた毛成長の処置用組成物

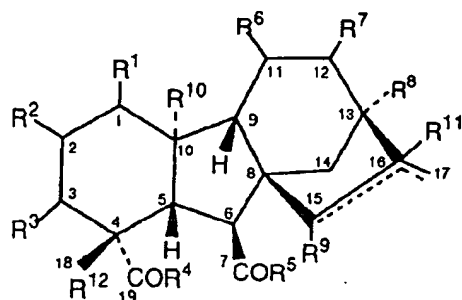
#### 技術分野、発明の背景、および解決すべき課題

本発明は、ジベレリン類を含有する組成物および、ヒトを含め、哺乳類のアンドロジェン性脱毛症のような損なわれた毛成長（脱毛症）の処置、好適には男性型脱毛の処置のためのかかる組成物の使用に関する。本発明の技術的思想は、反復して生じるような進行性脱毛症の処置方法に適用されるため、かかる症状を治療することができる。また本発明の方法は、脱毛症の最終的な症状を遅延させることができる。

毛は、頭皮の毛髪とそれ以外の残りの身体部分の毛（たとえば、眉毛やあご髭や細い軟毛）との2つのタイプに分類することができる。本発明は、主として頭皮脱毛症の処置に向けられている。

本明細書において用いられる「脱毛症」なる語は、頭皮毛髪の成長減退を意味し、多かれ少なかれ外見上ハゲとなるような症状を包含する。脱毛症は、拡散型（ディフューズ、diffuse）と斑点型（パッチイ、patchy）の主要な2つの群に分けることができる。男性の最も一般的な脱毛症のタイプは男性型脱毛またはアンドロジェン性脱毛症である（拡散型）。このタイプの頭皮毛髪の脱落は、男性ホルモン（アンドロジェン）に依存し、また年齢を経るにつれて増加する。脱毛症の引き金の要因は、純粋に遺伝的なもののようである。脱毛症を引き起こす他の要因として、熱病およびストレス、梅毒、内分泌系の原因、栄養学的原因、ある種の薬剤、毛幹の欠損などがある。

ジベレリン類（GA類）は高等植物やある種の細菌に存在している1群の化合物である。その基本的炭素骨格は以下の式Iに示される。



上記の基 $R^1 \sim R^{10}$ の定義は、WO-9 1 0 8 7 5 1（対応米国特許出願、出願番号07/854615号）に開示のものと同一であり、この開示内容をもって本明細書の記載とする。天然のGA類は上記した1位、2位、3位、10位、11位、12位、13位、15位および16位の任意の位置に直接結合しているアルコール性ヒドロキシ基を有する。カルボキシル基（ラクトン形も可能。以下、参照）は常に4位と6位に存在する。4位（1対のカルボキシル基を有することになる。）と10位には過剰なカルボキシル基が存在してもよい。これらのヒドロキシ基とカルボキシル基は、各々、グリコシド系エーテルおよびエステル形態で存在してもよく、また立体配置が許容されれば、（たとえば10位のヒドロキシ基と4位のカルボキシル基の間において）ラクトンの形態で存在することができる。存在する場合、ジベレリン類に対するグリコシド結合は、通常D-グルコース、D-ガラクトース、D-アラビノースおよびD-キシロースから選ばれる糖形態を有するO- $\beta$ -型である。現存している最も高い活性を示すジベレリン類は、ジベレリン骨格を有する式Iの基本化合物から得られる。植物において、生物学的（ホルモン）活性の増大は、10位のメチル基（ $\text{CH}_3$ -）を酸化してヒドロキシメチル基（ $\text{HOCH}_2$ -）またはアルデヒド基（ $\text{OCH}$ -）を形成するかまたは単に10位の炭素を直接ヒドロキシル化して10位OHのジベレリン類を形成することによって、なされる。10位の炭素がヒドロキシル化された場合、その後4位のカルボキシルがラクトン化され、その結果、4位-10位のラクトン架橋が形成される（必須的に、植物や細菌などの非動物種において高活性を示す）。非動物種において活性増大を引き起こす他の形質転換は、3位

および12位のヒドロキシル化であって（3-OHおよび12-OHのジベレリン類が得



られる)、可能ならば、前記した酸化およびラクトン化を組み合わせてもよい。

活性GA類は、植物や細菌のような非動物種の成長または分化を調節する。GA類はごく少量で活性を示す。その作用形式は、哺乳類におけるステロイドホルモンと同様に、レセプター結合とトランスクリプター開始を介してなされる。植物原料中のGA類の正常値は、新鮮な体重1g当たり10～100ngの範囲である。花粉中のその濃度は、植物組織に比しほぼ1オーダー大であって、1g当たりμgオーダーである。

脱毛症に対し所定の活性を示す毛髪組成物中ヘジベレリン類を配合することは、これまでただの1回だけ示唆されているにすぎない(EP-79074)。5つの具体的なジベレリン類が開示されている：(i) 2位と5位の間にラクトン架橋を有する4種のジベレリン類(GA<sub>1</sub>、GA<sub>2</sub>、GA<sub>3</sub>およびGA<sub>4</sub>と命名)、および(ii) 10位と4位の間にラクトン架橋を有するとともに、任意の基へ結合する4位のメチレン基を有する1種のジベレリン類(GA<sub>3</sub>'と命名)。示唆された用量は比較的高く、治療されるべき脱毛症の原因に対し、全く関連づけられていない。対応する米国特許第4508707号では、脱毛症に対する活性は示唆されておらず、これに代えて、当該組成物は、毛髪保護(ヘヤーケヤー)の促進や、フケやかゆみの防止のような種々のヘアー・トニック効果に焦点を合わせているにすぎない。ダーウエント・アブストラクト83-47910K/20(日本国特許出願第81159277号)において、同じ出願人は、毛髪保護組成物において同じGA類を強制的にプロテアーゼと合する旨、開示する。

EP-79074、US-4508707およびダーウエント・アブストラクト83-47910K/20における名称GA<sub>1</sub>、GA<sub>2</sub>、GA<sub>3</sub>およびGA<sub>4</sub>は、誤解を招くものである。なぜなら、かかる名称は許容される方法に従っていないからである。更に、本明細書では全ての名称が許容される命名法に従っている。

花粉または花粉成分を含有する組成物は、毛髪の外観の改善に関係があると、繰り返し示唆されている。

とりわけ脱毛症に対する効果を従来から主張している他の組成物は、以下の文

献に示されている：FR-2641164は、1～30%の花粉を含有する治療

食組成物を開示し、また、ダーウエント・アブストラクト89-194760-3/27および89-214776/30は花粉の水抽出物を含む種々の組成物を開示する。最近、ホップ、とくにホップの花粉中に存在する植物ホルモンを基礎とする組成物は、男性ホルモン（アンドロジェン）依存性脱毛症用として示唆されている（DE-4121544、ダーウエント・アブストラクト93-009623）。

花粉調製物を含むが脱毛症とは無関係の組成物は、ダーウエント・アブストラクト91-337523/46（アルコール性花粉抽出物）、83-843474/50（エタノール性花粉抽出物）および77-64145Y/36（無傷の花粉）に記載される。

DE-3912637（ダーウエント・アブストラクト91007926/02）は、ホルモンの欠乏を原因とする脱毛の治療を意図した組成物を記載する。この組成物は活性成分として朝鮮ニンジンとロイヤルゼリーを含む。

GA類の種々の治療的用途はくまなくWO-9108751（オーデン、ピー）において検討されている。

FR-2587208は男性ホルモン依存性の拡散型脱毛症を治療するための組成物を示唆する。組成物成分は相乗的に作用すると主張する。またその成分の1つは亜鉛イオンとすることができる。

前記した刊行物の記載によれば、数世紀の間に世界中の各地域において、男性および女性の両性の脱毛症に対し作用する薬剤の出現が強く要求されている。かかる要求が存在しかつ非常に多数の組成物が示唆されているにも拘わらず、医師たちは、「特許の治療薬およびヘヤートニックは実験する価値がなく、これを患者に告げるべきである。」との共通の概念を有している【マッキーRM、Clinical Dermatology、オックスフォード・メジカル・パブリケーションズ、1986年、192頁】。

とくに、アンドロジェン性脱毛症は遺伝的因子以外の強力な因子の影響を受け、かかる脱毛症を抑制できるかまたは少なくともその兆候を遅延できることが、判明するに至った。栄養素的要因およびストレス的要因は、毛包に対する栄養素補給を減少させて、男性ホルモンの毛成長に対するマイナスの作用を促進させる。

なお、本発明者によれば、ジベレリン類を用いてもあまり成功していない従来技術の存在にも拘わらず、ジベレリン類を抗男性ホルモン有効量で頭皮に投与すると、ジベレリン類が非常に有用であることを見出したのである。

活性ジベレリン類の作用は、「ジベレリン類が男性ホルモンレセプターに結合しそれにより男性ホルモンの結合を遮断しかつ毛髪の成長に対する男性ホルモン-レセプター複合体のマイナスの作用を抑制する」という現在の理解に基づくものである。

#### 発明の記載

本発明の組成物は、有効濃度または有効量の、アンドロジェン性脱毛症に抗する活性を有するジベレリン類を1またはそれ以上含有することを特徴とする。本明細書において用いられる「有効濃度または有効量」なる語は、このタイプの脱毛症を遅延させるかまたは防止するような濃度または量を意味する。すなわち、アンドロジェン性脱毛症に関し、有効濃度または有効量とは、抗男性ホルモン作用を示す濃度または量をいう。正確な濃度／量は選択した特定のジベレリン類および他の組成物成分に依存するが、概ね、GA類の総量は、しばしば従来技術（EP-A-79074）の組成物中に存在するジベレリン類量よりもより少なく、現在の知識に基づけば、好適な濃度は、頭皮に直接適用する最終組成物1g当たり約 $1 \times 10^{-9}$ ～ $1 \times 10^{-6}$ gの範囲である。低い生物学的活性を有するジベレリン類、例えばヒドロキシル基を3位、12位および13位のいずれの位置にも有しないジベレリン類や、ラクトン架橋を有しないジベレリン類については、用量範囲の上限および下限はその係数を $1 \times 10^3$ または $10^4$ 増加させるべきであろう。EP-A-79074記載の4種のジベレリン類（2～5のラクトン架橋を有するもの）はこのような低活性ジベレリン類のようである。

好適なジベレリン類は、(i) 前記したような4位と10位の間のラクトンと共に、水素、メチル、ヒドロキシメチルまたはカルボキシル（4位）を有し、所望により13位にヒドロキシを有するもの、および／または(ii) 水素、好適にはヒドロキシ基を3位、12位および13位から選択された少なくとも1つの位置に有するものによって、示される。優先権主張日時点における好適なジベレリン類に

についての形態の例示は、 $GA_1$  ( $=3-\beta-HO-GA_{20}$ ) および  $GA_{20}$  である。また、好適な  $GA$  類変形例には、前記カルボキシルおよび／またはヒドロキシ基が各々グリコシド・エステル類およびエーテル類を形成するジベレリン類が包含される。カルボキシル基 ( $COOH$ ) を有する  $GA$  類は、とくに好適である。なぜなら、この基は、イオン保有特性を疎水性イオン複合体形成可能な分子に付与し、この吸収を、当該分野の一般原則に従い向上させることができるからである。 $GA$  類の他の有利な形態は、使用の間に加水分解されうる不安定なエステル化カルボキシル基を有する。

いずれの  $GA$  類が本発明に有用であるか否かの一般的な指針は、非動物種のホルモン活性または生物学的活性のテストによって得ることができる。適したモデルは、タン・ギンボーズ・ドウオールフ (tan-ginbozu dwarf) 米滴下バイオアッセイ [ムラカミ、Botan. Magazine、東京、81巻、1968年、33頁] である。ただし、脱毛症に対する特異的な抗男性ホルモン作用の最終判定には、例えば以下の実験に関する説明のような症例研究による証明が必要である。

種々の異なる  $GA$  類の供給源は細菌源であり、多量に市販されている。他の  $GA$  類も細菌  $GA$  類から合成するか、または他の供給源、例えば高等植物、とくに花粉から得ることができる。

本発明によれば、植物のジベレリン類が、進行性脱毛症の停止に関し非常に強力な  $GA$  類に属することが判明した。 $3-\beta-OH-GA_{20}$  ( $=GA_1$ ) および  $GA_{20}$  並びに対応するグリコシド・エステル類およびグリコシド・エーテル類は、例えば花粉中に存在する。

脱毛症への作用に必要な量はごく僅かであるため、本発明の組成物は高度に純粋な形態の  $GA$  類を必要としない。よって、部分的に精製した細菌、好適には部分的に精製した、 $GA$  類が豊富な植物および花粉調製物 (好適には抽出形態) を用いることで充分である。従来技術では、花粉粒はそのまま種々の化粧料へ配合すべきであると示唆されている。しかしながら、 $GA$  類の利用に関し、花粉粒自体については本発明への使用が推奨されない。なぜなら、花粉の外皮はその内容物である  $GA$  類の放出を効果的に妨げているからである。

すなわち、花粉から得られるジベレリン類含有調製物の場合には、花粉外皮は崩壊せねばならず、さもなくばジベレリン類は花粉内部から放出されない。これを実施する1つの方法は、対象となるGA類を溶解する溶媒を用いる抽出である。適した溶媒は純粋な有機溶媒または、水と、1またはそれ以上の水混和性有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、アセトンなど）とを含む溶媒混合液であって、所望により、水と水混和性溶媒の前記混合液と混和性を示す水-非混和性溶媒と一緒に含んでもよい。抽出溶媒の水分量は、殆どの場合0～25容量（v/v）%、とくに2～25容量%と、変化させることができる。抽出溶媒の全ての成分が生理学的に許容される場合、抽出物をそのまま本発明の組成物に配合することができ、そうでない場合は、たとえば凍結乾燥、スプレイ乾燥または減圧蒸留で溶媒を除去すべきである。好適な抽出法によれば、蛋白成分が乏しい抽出物が得られる。花粉アレルギーは蛋白から誘導されるため、抽出物をゲルろ過または限外ろ過に付して蛋白成分（例えば、 $M_w = 2 \times 10^3$ ダルトン以上）の完全な除去を保証することが有利である。花粉を含め、植物材料からのGA類の抽出はWO-9108751（オーデン、ピー）に示されている。

GA類に加え、本発明の組成物はミネラル類（金属イオン含有化合物）や、ビタミン類や、毛／皮膚の栄養素を含有してもよい。従来から、血管拡張剤は毛の状態に対しプラスの影響を与えるものと、認識されていた。なぜなら、血管拡張剤は血流を多数の血管乳頭に対して増加させるからであろう。この後者のタイプの薬剤も同様に含むことができる。

ミネラル類は本発明の組成物において二重作用を示す。第1に、金属イオンはカルボキシル形態のGA類と疎水性複合体を形成して、GA類の細胞膜透過輸送を促進することができる。第2に、金属イオンはしばしば必須的な微量栄養素（微量元素）として作用して、生体系を維持する。とくに、亜鉛は皮膚の細胞増殖に重要な機能を果たす（亜鉛の欠乏は場合により脱毛症（低亜鉛血症）を引き起こすことに注意）。 $Zn^{2+}$ 塩はとくに、本発明の組成物への配合に好適であって、例えば、酸化亜鉛（ $ZnO$ ）、塩化亜鉛（ $ZnCl_2$ ）または硫酸亜鉛（ $ZnSO_4$ ）が挙げられる。好適には、亜鉛ミネラルは水性媒体または組成物中に不溶性である。別法として、

生理学的に許容される有機亜鉛化合物は強力に使用することができる。組成物中の $Zn^{2+}$ 濃度は、しばしば0～200mM、最も好適には2～100mMである。同じ範囲を、他の微量栄養素（微量元素）中の金属イオンに適用することもできるが、任意の近似範囲に変化させることができる。

ビタミンE（＝（＋）- $\alpha$ -トコフェロール）およびビタミンH（＝d-ビオチン）は、正常な毛発育に必須であることが判明し、これらを本発明の組成物に存在させることができる。ビタミンEの濃度範囲は、通常0～100mM、とくに0.5～20mMであって、ビタミンHについては、0.01～50mM、とくに0.05mM～10mMである。ビタミンEとGA類の間の相乗的作用は除外することができない。

本発明に有用な血管拡張剤は局所的に頭皮へ投与して、局所的な作用を頭皮の血管へ引き起こすことができる。この薬剤は純粋に合成することもできるが、ヘア・コンディショニングの分野では、種々の植物（とくにテルペン類）から得られる揮発物、例えば、揮発性血管拡張剤であるテルピネン-4-オール（20～50%）とシネオール（1～8%）とを含有するメラレウカ・オールターニフローラ・チール（*Melaleuca alterniflora* Cheel）から採取した油を使用することが一般的である。最終組成物中の血管拡張剤の含量は0～10%、例えば0.01～10%であって、植物揮発物、例えばメラレウカ誘導揮発物の具体的な選択は0.05～1%である。

前記した毛成長活性成分に加え、本発明の組成物は通常の液体担体、例えば生理学的に許容される溶媒、例えば水、エタノール、グリセロールなど；通常の軟こう基剤、例えば脂質；ゲル形成剤、例えばポリエチレンおよびポリプロピレン・グリコールを含むポリアルキレン・グリコール、セルロース誘導体などを含んでもよい。

本発明の組成物の安定化のため、当該組成物は抗酸化剤のような添加剤；殺菌剤のような防腐剤；および界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は組成物の安定化（組成物がエマルジョンの場合）と脂質物質の毛根周囲への可溶化とによる二重作用を奏することができる。

本発明の組成物は、本明細書に開示した前記ジベレリン類の活性化量／濃度を除き、このタイプの毛髪組成物に通常許容される方法に従って製造することができる。

従って、本発明の組成物は軟膏、溶液、ゲルなどの形態とすることができる。

治療法は、代表的には、局所的な適用によって、毎日1～5回、好適には1回または2回、均一に広げた層の状態、脱毛症を患っている皮膚、好適にはヒトの頭皮へ、前記したジベレリン類有効量にて行う。GA類の好適な用量は、 $1 \times 10^{-11} \sim 10^{-6} \text{g/cm}^2$ （治療面積）である。脱毛症を患う通常のヒトについては、かかる用量は、本発明の組成物0.5～1.0ml、即ち活性ジベレリン類 $0.5 \times 10^{-9} \sim 10^{-5} \text{g}$ を各投与の場合に投与することを意味する。頭皮は、当該組成物を投与する場合マッサージすべきである。少なくとも、1日の最初の適用前に、以前に適用した組成物を除去すべきである。処置を中断した場合に脱毛症が再発した個々の事例については、数年間の処置を推奨することができる。好適には、約4週間ごとに、処置を1週間の休止のために中断すべきである。

脱毛症処置についての既知の任意の非外科的方法と同様に、毛包が未だ生存している頭皮のみへ適用可能であることに注意すべきである。成人の毛包は、新たに形成されないもので、死滅することもあり、これは、常に非可逆的な脱毛につながる。

#### 実験に関する説明

##### 組成物

成分：

酸化亜鉛（ZnO）derma.p.a.、0.025M（最終溶液中0.2%）

（+）- $\alpha$ -トコフェロール、純度67%、0.0075M（最終溶液中0.5%）

エタノール、95%（最終溶液中75%）

塩化亜鉛（ZnCl<sub>2</sub>）、p.a.、0.02M（最終溶液中0.25%）

蒸留水

GA<sub>19</sub> 3 $\mu\text{g/ml}$ 、GA<sub>20</sub> 1 $\mu\text{g/ml}$ 、GA<sub>53</sub> 2 $\mu\text{g/ml}$ および3- $\beta$ -OHGA<sub>20</sub> 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を含む標準ライムギ花粉抽出物。これらのGA類は、

グリコシド化エステル形および遊離カルボキシ形のいずれかの形態で抽出物中に存在した。抽出物は、本明細書に引用して包含する、WO 9 1 0 8 7 5 1（オーデン、ビー）に記載のように、ジベレリン用溶媒でライムギ花粉を抽出することにより得た。好適な溶媒は、メタノールまたはエタノールであり、両方の場合、水と混合する（20% H<sub>2</sub>O）。抽出物（溶媒を含む）は、最終溶液中3%に達する。

製造法：

基本的バッチ：第一容器中、窒素雰囲気下（他の不活性ガス媒体も使用できる）に、（+）- $\alpha$ -トコフェロール（純度67%、500g）を、酸化亜鉛（ZnO）derm. p. a. と均質の粘性塊になるまで混合した。この混合物を、次いで全量80リットルのエタノールに「溶解」した（95%）。酸化亜鉛は、沈殿として出現する。第二容器中、塩化亜鉛（ZnCl<sub>2</sub>、250g）を蒸留水（pHをHClで4.0に調節）20リットルに加えた。pH値は、溶液からゲルを製造するのに適した値を得るために、その後NaOHで調節できる。第二容器の内容物を、その後窒素雰囲気下、第一容器の内容物に非常にゆっくり添加した。最後に、3kgの標準ライムギ花粉抽出物を加え、それは比較的迅速に混合物中に溶けた。

別の成分を含む基本的バッチ：別のバッチにおいて、ビオチンおよびアントキシダンチア（ピロガリンP（商標）、ナイバ・バイオサイデス）を第一容器で製造したエタノール溶液中に配合し、さらにレモン芳香エッセンス、アロエ・ベラ抽出物（濃縮率1:20、最終溶液中1%）、エマルゲーター（最終溶液中0.5%、クレモフォアRH410（商標）、BASF（ドイツ））を挿入することにより本発明の基本バッチを修飾した。

ゲル組成：異なった組み合わせ（A～C）を、予め別に混合した。

A. （+）-トコフェロール（5.20g）、酸化亜鉛（2.08g）、ティーツリー油（2.08g、パイオニア、オーストラリア）およびツイーン80（商標）を、均質の懸濁液になるまで混合した。

B. 塩化亜鉛p.a.（2.73g）、蒸留水pH4.0（218.56g）、アロエ・ベラ（濃縮率40:1）（5.46g）およびエタノール花粉抽出物（32.7



9 g) を、

透明な溶液になるまで混合した。

C. ビオチン (0.1 g)、プロガリンP (商標) (0.11 g)、エタノール95% (705.65 g) およびシリックアロマ (5.46 g) を、透明な溶液になるまで混合した。

次いで、溶液Bを溶液Cに混ぜ、その後混合物を懸濁液Aに加えた。クルセルHF (9.37 g) ヘラクレス・インコーポレイテッド) を、激しく攪拌しながらゆっくり加え、それを数時間 (最適には2時間) 続けた。予備混合工程を含め、すべての操作は、窒素雰囲気下に行った。

#### 公開研究

患者および方法：異なったハゲ方の2名はスウェーデン北部出身、1名は南部出身の3人の46から60才の男性を、研究の代表例として選択した。2名の患者は遺伝的因子を有し、父親および祖父がハゲていた。2番目の患者は、脱毛の一般的なタイプである、男性型脱毛であった。

試験者番号	年齢(年)	ハゲ
1	46	側頭部ハゲ
2	52	側頭部ハゲ
3	60	頭頂部ハゲ(頭皮中央部のハゲ)

研究は、末端毛髪の毛包が、発育期または成育期と、カタゲン期または休止期と、テロゲン期または脱毛期とからなる3期に分けられる毛周期成長パターンを示すため、上記の基本的組成物を用い4カ月間行った。試験の前後に写真を撮った。処置は、組成物1~2mlを、1日2回、3週間適用し、続いて処置サイクルの再開前に1週間停止することにより行った。正確な用量は、処置すべき領域に依存した。朝に毛髪および頭皮を穏やかなシャンプーで洗った後、組成物を適用した。浸透を促進するために、ハゲた部分を溶液でマッサージした。2回目の適用は、前に適用した組成物を除くことなく、就寝前に行った。これは、原則として、適用時間は約24時間であったことを意味する。

結果：一回目の結果は、2カ月後に記載した。軟毛のような細い毛髪が、試験者

1 および 2 において生え始めた。頭頂部がハゲている試験者 3 にも細い毛髪の方

ち、太い毛髪が生え出した。4 カ月後、毛髪の成育に変化が見られた。側頭部がハゲている試験者 1 および 2 は、ハゲた部分の外側に毛髪の生える兆しがあり、これは脱毛前の頭皮の本来の端部地点まで前進し続けた。試験者 3 において、新しい毛髪が頭頂部に生え出した。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 94/00423

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC : A61K 7/06, A61K 35/78, A61K 31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC : A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS, MEDLINE, CA SEARCH, WPIL, CLAIMS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A2, 0079074 (AYUKAWA TAIZO ET AL), 18 May 1983 (18.05.83) --	1-15
X	WO, A1, 9108751 (ODÉN, PER), 27 June 1991 (27.06.91) --	1-12
X	DE, A1, 4121544 (BRUNEN, FRIEDRICH STEPHAN), 7 January 1993 (07.01.93) --	1-15
X	Derwent's abstract, No 83-843474/50, week 8350, ABSTRACT OF SU, 997681 (ALYE PARUSA PERFUME), 23 February 1983 (23.02.83) --	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 1994

Date of mailing of the international search report

11 -08- 1994

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Elisabeth Carlborg

Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 94/00423

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Volume 111, No 6, 7 August 1989 (07.08.89), (Columbus, Ohio, USA), page 368, THE ABSTRACT No 45046w, ES, A, 2002589, (Valdes Diaz) 16 August 1988 (16.08.88)  --	1-15
X	FR, A1, 2587208 (SCHERNINSKI FRANCOIS), 20 March 1987 (20.03.87)  -- -----	10,11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

02/07/94

International application No.  
PCT/SE 94/00423

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A2- 0079074	18/05/83	JP-A- 58079913 US-A- 4508707	13/05/83 02/04/85
WO-A1- 9108751	27/06/91	AU-B- 648529 AU-A- 6913891 EP-A- 0504254	28/04/94 18/07/91 23/09/92
DE-A1- 4121544	07/01/93	NONE	
ES-A- 2002589	16/08/88	NONE	
FR-A1- 2587208	20/03/87	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), AU, BB, BG, BR, B  
Y, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR  
, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ,  
PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, V  
N

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**